

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-291854

(43)Date of publication of application : 07.11.1995

---

(51)Int.Cl.

A61K 9/14

A61K 31/40

A61K 31/445

A61K 47/10

A61K 47/32

A61K 47/38

---

(21)Application number : 06-087012

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 26.04.1994

(72)Inventor : NAKAJIMA KINGO

KOIDA YOSHIYUKI

NARISAWA SHINJI

SUGIMOTO MASA HARU

---

## (54) MEDICINAL PREPARATION IMPROVED IN SOLUBILITY

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a medicinal preparation, comprising a solid dispersion and improved in solubility of a sparingly soluble medicine by adding a hydrophilic polymer and a solubility improving adjuvant to the sparingly soluble medicine, pulverizing the resultant mixture in the presence of a small amount of an aqueous solvent and then removing the aqueous solvent.

**CONSTITUTION:** This medicinal preparation is obtained by adding a hydrophilic polymer (e.g. hydroxypropyl methyl cellulose) and a solubility improving adjuvant (e.g. polyethylene glycol) to a sparingly soluble medicine, pulverizing the resultant mixture in the presence of an aqueous solvent (e.g. water) in an amount so as not to completely dissolve the sparingly soluble medicine, then removing the aqueous solvent by drying, etc., and providing a solid dispersion. The blending ratios based on 1 pt.wt. sparingly soluble medicine are 0.1-50 pts.wt. hydrophilic polymer, 0.1-10 pts.wt. solubility improving adjuvant and  $\leq 20$  pts.wt. aqueous solvent. The medicinal preparation has high safety and can be produced without using a halogenated organic solvent at all and further applied to a wide range of the sparingly soluble medicines.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-291854

(43) 公開日 平成7年(1995)11月7日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14				
31/40				
31/445	ABS		A 6 1 K 9/14	C L
審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 16 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平6-87012

(22) 出願日 平成6年(1994)4月26日

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 中島 欣吾

大阪府交野市星田山手3丁目11番10号

(72) 発明者 鯉田 義之

大阪府交野市天野が原町2丁目36番6号

(72) 発明者 成澤 真治

大阪府高槻市上土室3丁目15番103-102号

(72) 発明者 杉本 昌陽

大阪府大阪市淀川区加島3丁目13番31号

(74) 代理人 弁理士 箕浦 繁夫

(54) 【発明の名称】 溶解性の改善された医薬品製剤

(57) 【要約】

【構成】 難溶性薬物、親水性高分子及び溶解性改善助剤の三成分を、難溶性薬物が完溶しない量の水性溶媒の存在下に粉碎した後、水性溶媒を除去して得られる固体分散体からなる医薬品製剤。

【効果】 この医薬品製剤は、難溶性薬物の溶解性が改善された医薬品製剤であり、ハロゲン化系有機溶媒を一切使用せず製造できる安全性の高い医薬品製剤である。又、簡便な操作で製造でき、幅広い難溶性薬物に適用出来る製剤である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 難溶性薬物、親水性高分子及び溶解性改善助剤の三成分を、難溶性薬物が完溶しない量の水性溶媒の存在下に粉碎した後、水性溶媒を除去して得られる固体分散体からなる医薬品製剤。

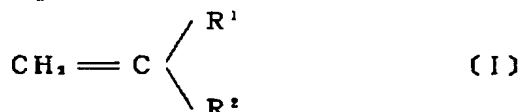
【請求項2】 溶解性改善助剤が、多価アルコール、多価アルコールエーテル、多価アルコールエステル、二ないし三塩基酸エステル、レシチン、少糖類、糖アルコール、脂肪族炭化水素、有機ケイ素化合物から選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の製剤。

【請求項3】 多価アルコールがプロピレングリコール又はグリセリン、多価アルコールエーテルがグリセリンエーテル又はエチレングリコールエーテル、多価アルコールエステルがトリアセチン、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、二ないし三塩基酸エステルがフタル酸エステル又はクエン酸エステル、糖アルコールがD-マンニトール又はD-ソルビトール、脂肪族炭化水素が流動パラフィン、有機ケイ素化合物がシリコンである請求項2記載の製剤。

【請求項4】 親水性高分子が、親水性炭水化物、親水性タンパク質、親水性天然高分子、親水性脂肪酸ポリエステル、親水性のエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーから選ばれる1種又は2種以上である請求項1、2又は3記載の製剤。

【請求項5】 親水性炭水化物が、親水性多糖類、親水性多糖類エーテル、親水性多糖類エステル、親水性多糖類の金属塩又は親水性多糖類誘導体の金属塩、親水性タンパク質がゼラチン又はカゼイン、親水性天然高分子がシェラック、親水性脂肪酸ポリエステルがステアリン酸ポリオキシル、親水性のエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーが、一般式〔I〕

【化1】

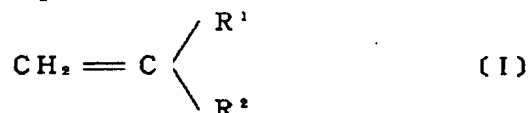


(但し、 $\text{R}^1$  は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、 $\text{R}^2$  は置換されていてもよい水酸基、カルボキシル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、2-ピロリジノニル基を表す)で示されるエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーである請求項4記載の製剤。

【請求項6】 親水性多糖類がデンプン、デキストリン、 $\alpha$ -シクロデキストリン、デキストラン、プルラン、アラビアゴム、トラガント又はカンテン、親水性多糖類エーテルがアルキル化セルロース、ヒドロキシア

ルがセルロースエステル、ヒドロキシア

【化2】



(但し、 $\text{R}^1$  は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、 $\text{R}^2$  は置換されていてもよい水酸基、カルボキシル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、2-ピロリジノニル基を表す)で示されるエチレン系不飽和モノマーが、アクリル酸、アクリル酸エステル、メタアクリル酸、メタアクリル酸エステル、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、ジエチルアミノ酢酸ビニル又はビニルアセタールである請求項5記載の製剤。

【請求項7】 水性溶媒が、水もしくは水と任意の割合で混和する有機溶媒またはそれらの混合物である請求項1、2、3、4、5又は6記載の製剤。

【請求項8】 水性溶媒が、水もしくは水と水と任意の割合で混和する有機溶媒の混合物である請求項1、2、3、4、5又は6記載の製剤。

【請求項9】 水性溶媒が、水である請求項1、2、3、4、5又は6記載の製剤。

【請求項10】 難溶性薬物が、(3E, 4E)-3-ベンジリデン-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオンである請求項1、2、3、4、5、6、7、8又は9記載の製剤。

【請求項11】 難溶性薬物、親水性高分子及び溶解性改善助剤の三成分を、難溶性薬物が完溶しない量の水性溶媒の存在下に粉碎した後、水性溶媒を除去することを特徴とする固体分散体からなる医薬品製剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、溶解性の改善された医薬品製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】水に対する溶解度の低い、所謂、難溶性薬物のバイオアベイラビリティの改善には種々の検討が行われており、例えば(a)難溶性薬物と高分子化合物を加熱溶解後急速に冷却して固溶体を得る方法、或いは(b)難溶性薬物と高分子化合物を有機溶媒に溶解した後、溶媒を留去する方法などが知られている。

【0003】しかしながら、(a)法は簡便ではあるものの、適用可能な難溶性薬物は、高分子と加熱溶解しても安定な薬物に限られ、難溶性薬物一般に適応出来ないという問題がある。また(b)法では難溶性薬物に対し

10

20

30

40

50

て溶解性の良い溶剤が、塩化メチレン、1, 1, 1-トリクロロエタン、ジクロロメタン等の環境保護や作業者の安全性の面で問題となるハロゲン化系有機溶媒に偏るという問題がある上、これら溶媒は製剤からの除去が困難であるという問題もあった。

#### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、難溶性薬物一般に適応できる、溶解性の改善された製剤を提供しようとするものである。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、難溶性薬物に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと称する）等の親水性高分子及びポリエチレングリコール（以下、PEGと称する）等の溶解性改善助剤を加え、少量の水と共に粉碎し、水を除去して固体分散体としたものは、全く意外にも、水中に放出すると速やかに難溶性薬物を高濃度を含む微細な液滴を生じて分散し、かかる液滴は、水で希釈することにより更に微細化され、急速に溶解するという通常の固体分散体とは異なる溶解挙動を示すことを見出し、本発明を完成した。

【0006】かかる知見に基づく本発明は、難溶性薬物、親水性高分子及び溶解性改善助剤の三成分を、難溶性薬物が完溶しない量の水性溶媒の存在下に粉碎した後、水性溶媒を除去して得られる固体分散体からなる医薬品製剤である。

【0007】本発明において難溶性薬物としては、水に溶解し難い薬物であれば特に限定されず、例えば、常温の水に対する溶解度が1%以下の薬物があげられる。また、溶解度が0.1~0.01%の、所謂、水に極めて溶けにくい薬物や、溶解度が0.01%以下の、所謂、水にほとんど溶けない薬物でも好適に使用することができる。かかる薬物の具体例を非限定的に列挙すれば、例えば、ニフェジピン、インドメタシン、グリセオフルビン、サルファチアゾール、クロラムフェニコール、フェノバルビタール、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、フェニトイン、アセトヘキサミド、(3E, 4E)-3-ベンジリデン-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオン等があげられる。

【0008】これら医薬化合物は遊離の形でもあるいはその薬理的に許容し得る塩の形で使用できる。薬理的に許容し得る塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸との塩、フマル酸、マレイン酸、酢酸等の有機酸との塩等があげられる。

【0009】本発明の親水性高分子において、親水性なる語は、水溶性又は水膨潤性を意味し、更に酸性添加物又はアルカリ性添加物を含む水に可溶又は膨潤する性質をも意味する。

【0010】本発明の親水性高分子としては、上記に該

当する高分子物質を全て包含するが、更に具体的にその性状を示すとすれば、例えば該高分子を水に溶解した場合に約1w/v%以上溶解するもの又は該高分子1gを水に膨潤させたときの重量が1.2g以上となるものがあげられる。かかる親水性高分子としては、上記条件を満たす親水性炭水化物、親水性タンパク質、親水性天然高分子、親水性脂肪酸ポリエステル、親水性のエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマー等から選ばれる1種又は2種以上があげられる。

10 【0011】親水性炭水化物としては、例えば親水性多糖類、親水性多糖類エーテル、親水性多糖類エステル、親水性多糖類の金属塩又は親水性多糖類誘導体の金属塩等があげられる。

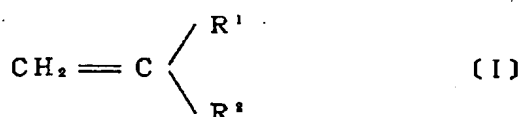
【0012】具体的には、親水性多糖類としては、デンプン、デキストリン、 $\alpha$ -シクロデキストリン、デキストラン、プルラン、アラビアゴム、トラガント、カンテン等；親水性多糖類エーテルとしては、アルキル化セルロース〔例えば、メチルセルロース（以下、MCと称する）〕、ヒドロキシアルキル化セルロース〔例えば、ヒドロキシエチルセルロース（以下、HECと称する）、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと称する）、HPMC〕、ヒドロキシアルキル化スターチ〔例えば、ヒドロキシプロピルスターチ（以下、HPSと称する）〕、カルボキシアルキル化セルロース〔例えば、カルボキシメチルセルロース（以下、CMCと称する）、カルボキシメチルエチルセルロース（以下、CMECと称する）〕等；親水性多糖類エステルとしては、セルロースエステル〔例えば、セルロースアセテートフタレート（以下、CAPと称する）〕、ヒドロキシアルキル化セルロースエステル〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（以下、HPMCPと称する）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（以下、HPMCASと称する）〕、アルギン酸プロピレングリコールエステル等；親水性多糖類の金属塩又は親水性多糖類誘導体の金属塩としては、セルロースエーテルのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩〔例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム（以下、CMC-Naと称する）、カルボキシメチルセルロースカルシウム（以下、CMC-Caと称する）〕、アルギン酸のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩〔例えば、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム〕等があげられる。

【0013】親水性タンパク質としては、例えばゼラチン、カゼイン等が、親水性天然高分子としては、例えばシェラック等が、親水性脂肪酸ポリエステルとしては、ステアリン酸ポリオキシル等があげられる。

【0014】親水性のエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーとしては、例えば、一般式〔I〕

#### 【0015】

【化3】



【0016】(但し、 $\text{R}^1$  は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、 $\text{R}^2$  は置換されていてもよい水酸基、カルボキシ基、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、2-ピロリジニル基等を表す)で示されるモノマーを構成成分とするポリマーがあげられる。

【0017】一般式(I)で示されるモノマーとしては、例えば、アクリル酸、アクリル酸エステル、メタアクリル酸、メタアクリル酸エステル、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、ジエチルアミノ酢酸ビニル又はビニルアセタール等があげられ、かかるモノマーを構成成分とするポリマーとしては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー〔商品名：オイドラギットE、オイドラギットRS(ローム・ファーマ社製)等〕、メタアクリル酸コポリマー〔商品名：オイドラギットL、オイドラギットL-30D、オイドラギットS(ローム・ファーマ社製)等〕、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン(以下、PVPと称する)、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(以下、AEAと称する)等があげられる。

【0018】本発明における親水性高分子の好ましい例としては、ヒドロキシアルキル化セルロース、カルボキシアルキル化セルロース、ヒドロキシアルキル化セルロースエステル、セルロースエーテルのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、アルギン酸のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、ゼラチン、カゼイン、シェラック、エチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマー等があげられるが、更に、とりわけ好ましい具体例としては、HPC、HPMC、HPMCAS、CMC、CMC-Na、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、カゼイン、シェラック、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、AEA等から選ばれる1種又は2種以上があげられる。

【0019】本発明において溶解性改善助剤の例としては、多価アルコール、多価アルコールエーテル、多価アルコールエステル、二ないし三塩基酸エステル、レシチン、少糖類、糖アルコール、脂肪族炭化水素、有機ケイ素化合物等から選ばれる1種又は2種以上があげられる。

【0020】本発明において、多価アルコールとしては、プロピレングリコール、グリセリン等；多価アルコールエーテルとしては、グリセリンエーテル(例えば、グリセリンモノエチルエーテル、グリセリンジエチルエーテル)、エチレングリコールエーテル(例えば、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、PEG、セロソルブ)等；多価アルコールエステルとしては、ト

リアセチン、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、グリセリン脂肪酸エステル(例えば、グリセリンモノステアレート、グリセリンジステアレート)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えば、ポリエチレングリコールモノステアレート)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等；二ないし三塩基酸エステルとしては、フタル酸エステル(例えば、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジ2-ヘキシル、フタル酸オクチルデシル、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジアリル)、クエン酸エステル(例えば、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル)等；レシチンとしては、卵黄レシチン、大豆レシチン等；少糖類としては、乳糖、ブドウ糖、ショ糖等；糖アルコールとしては、D-マンニトール、D-ソルビトール等；脂肪族炭化水素としては、流動パラフィン等；有機ケイ素化合物としては、シリコン等があげられる。

【0021】本発明における溶解性改善助剤の好ましい例としては、多価アルコール、多価アルコールエーテル、多価アルコールエステル、二ないし三塩基酸エステル、レシチン、糖アルコール、パラフィン、シリコン等から選ばれる1種又は2種以上があげられ、更に好ましい例としては、プロピレングリコール、グリセリン、エチレングリコールエーテル、トリアセチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、フタル酸エステル、クエン酸エステル、レシチン、D-マンニトール、D-ソルビトール、流動パラフィン、シリコン等があげられる。

【0022】この内、更に好ましい溶解性改善助剤の具体例としては、プロピレングリコール、グリセリン、PEG、トリアセチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、クエン酸トリエチル、レシチン、流動パラフィン及びシリコン等から選ばれる1種又は2種以上があげられる。

【0023】本発明における親水性高分子と溶解性改善助剤の組合せとしては、上記親水性高分子及び溶解性改善助剤から任意に選択することができ、難溶性薬物の性状により適宜決定すればよいが、好ましい組合せ例を非限定的にあげるとすれば、ヒドロキシアルキル化セルロースと多価アルコール；ヒドロキシアルキル化セルロースと多価アルコールエーテル；ヒドロキシアルキル化セルロースと多価アルコールエステル；ヒドロキシアルキル化セルロースと二ないし三塩基酸エステル；ヒドロキシアルキル化セルロースとレシチン；ヒドロキシアルキル化セルロースとパラフィン；ヒドロキシアルキル化セルロースとシリコン；ヒドロキシアルキル化セルロース

エステルと多価アルコール；ヒドロキシアシル化セルロースエステルと多価アルコールエーテル；ヒドロキシアシル化セルロースエステルと多価アルコールエステル；ヒドロキシアシル化セルロースエステルと二ないし三塩基酸エステル；ヒドロキシアシル化セルロースエステルとレシチン；ヒドロキシアシル化セルロースエステルとパラフィン；ヒドロキシアシル化セルロースエステルとシリコン；ヒドロキシアシル化セルロー

スと多価アルコールエーテルとレシチン；ヒドロキシアシル化セルロースエステルと二ないし三塩基酸エステルと乳糖等があげられる。

【0024】親水性高分子と溶解性改善助剤の具体的な組合せ例を表1～表5に示す。

【0025】

【表1】

番号	親水性高分子	溶解性改善助剤
1	HPC	プロピレングリコール
2	HPC	グリセリン
3	HPC	PEG
4	HPC	トリアセチン
5	HPC	シヨ糖脂肪酸エステル
6	HPC	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
7	HPC	クエン酸トリエチル
8	HPC	レシチン
9	HPC	流動パラフィン
10	HPC	シリコン
11	HPMC	プロピレングリコール
12	HPMC	グリセリン
13	HPMC	PEG
14	HPMC	トリアセチン
15	HPMC	シヨ糖脂肪酸エステル
16	HPMC	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
17	HPMC	クエン酸トリエチル
18	HPMC	レシチン
19	HPMC	流動パラフィン
20	HPMC	シリコン

【0026】

【表2】

番号	親水性高分子	溶解性改善助剤
21	HPMCAS	プロピレングリコール
22	HPMCAS	グリセリン
23	HPMCAS	PEG
24	HPMCAS	トリアセチン
25	HPMCAS	ショ糖脂肪酸エステル
26	HPMCAS	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
27	HPMCAS	クエン酸トリエチル
28	HPMCAS	レシチン
29	HPMCAS	流動パラフィン
30	HPMCAS	シリコン
31	CMEC	プロピレングリコール
32	CMEC	グリセリン
33	CMEC	PEG
34	CMEC	トリアセチン
35	CMEC	ショ糖脂肪酸エステル
36	CMEC	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
37	CMEC	クエン酸トリエチル
38	CMEC	レシチン
39	CMEC	流動パラフィン
40	CMEC	シリコン

【0027】

【表3】

番号	親水性高分子	溶解性改善助剤
4 1	CMC-Na	プロピレングリコール
4 2	CMC-Na	グリセリン
4 3	CMC-Na	PEG
4 4	CMC-Na	トリアセチン
4 5	CMC-Na	ショ糖脂肪酸エステル
4 6	CMC-Na	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
4 7	CMC-Na	クエン酸トリエチル
4 8	CMC-Na	レシチン
4 9	CMC-Na	流動パラフィン
5 0	CMC-Na	シリコン
5 1	ゼラチン	プロピレングリコール
5 2	ゼラチン	グリセリン
5 3	ゼラチン	PEG
5 4	ゼラチン	トリアセチン
5 5	ゼラチン	ショ糖脂肪酸エステル
5 6	ゼラチン	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
5 7	ゼラチン	クエン酸トリエチル
5 8	ゼラチン	レシチン
5 9	ゼラチン	流動パラフィン
6 0	ゼラチン	シリコン

【0028】

【表4】



番号	親水性高分子	溶解性改善助剤
61	カゼイン	プロピレングリコール
62	カゼイン	グリセリン
63	カゼイン	PEG
64	カゼイン	トリアセチン
65	カゼイン	シヨ糖脂肪酸エステル
66	カゼイン	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
67	カゼイン	クエン酸トリエチル
68	カゼイン	レシチン
69	カゼイン	流動パラフィン
70	カゼイン	シリコン
71	シェラック	プロピレングリコール
72	シェラック	グリセリン
73	シェラック	PEG
74	シェラック	トリアセチン
75	シェラック	シヨ糖脂肪酸エステル
76	シェラック	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
77	シェラック	クエン酸トリエチル
78	シェラック	レシチン
79	シェラック	流動パラフィン
80	シェラック	シリコン

【0029】

【表5】

番号	親水性高分子	溶解性改善助剤
81	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	プロピレングリコール
82	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	グリセリン
83	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	PEG
84	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	トリアセチン
85	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	ショ糖脂肪酸エステル
86	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
87	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	クエン酸トリエチル
88	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	レシチン
89	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	流動パラフィン
90	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー	シリコン
91	AEA	プロピレングリコール
92	AEA	グリセリン
93	AEA	PEG
94	AEA	トリアセチン
95	AEA	ショ糖脂肪酸エステル
96	AEA	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
97	AEA	クエン酸トリエチル
98	AEA	レシチン
99	AEA	流動パラフィン
100	AEA	シリコン

【0030】本発明で用いる水性溶媒としては、水もしくは水と任意の割合で混和する有機溶媒またはそれらの混合物であり、本発明の医薬品製剤に悪影響を与えない水性溶媒であればいずれも用いることができる。この内、本発明の水性溶媒としては水もしくは水と水と任意の割合で混和する有機溶媒の混合物が好ましく、とりわけ水が好ましい。

【0031】本発明における水性溶媒の具体例としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール及びアセトン等から選ばれる1種又は2種以上の混合物があげられ、更に、水、水とメタノール、水とエタノール、水とイソプロピルアルコール、水とアセトン等が好ましく、とりわけ水が好ましい。

【0032】本発明で用いられる水は、通常、製剤の分野で用いられる程度の性状を有するものであれば、好適に使用することが出来、さらに、この水に、親水性高分子や医薬化合物等の性状に応じて、塩類やpHを調節するための酸、アルカリ物質等を配合することも出来る。

【0033】本発明の各構成成分の配合比率は、適宜、対象とする医薬化合物に応じて、決定すればよく、製剤分野における当業者であれば、至適範囲を見出すことに特に困難はないが、好ましい配合比率の一例をあげるならば、難溶性薬物1重量部に対して、親水性高分子が0.1～50重量部、好ましくは0.5～10重量部、更に好ましくは1～5重量部の範囲で配合されており、溶解性改善助剤が0.1～10重量部、好ましくは0.2～5重量部、更に好ましくは0.5～3重量部の範囲で配合されている製剤があげられる。

【0034】本発明の製剤において親水性高分子と溶解性改善助剤の配合比率は、特に限定されないが、好ましくは親水性高分子1重量部に対して、溶解性改善助剤が0.02～10重量部、更に好ましくは0.1～3重量部である。

【0035】なお、水性溶媒の添加量は、難溶性薬物が完溶する量を超えない量であれば特に限定されないが、好ましくは難溶性薬物1重量部に対し、20重量部以下

【表 6】

試料No.	難溶性薬物	親水性高分子	溶解性改善助剤
1	ニフェジピン	HPMC	PEG 400
2			プロピレングリコール
3			ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート
4			大豆レシチン
5			乳 糖
6			流動パラフィン
7			シリコン (SH200-100)
8	ニフェジピン	HPMC	—————
9		—————	乳 糖

次に、水（3ml）を加え、更に振動ボールミルで10分間混合粉碎した。得られた組成物を約70℃で6~7時間乾燥させ、水を留去した後、振動ボールミルで10

分間粉碎した。

【0048】(B)：難溶性薬物(500mg)に、親水性高分子(2.5g)及び溶解性改善助剤(500mg)を加え、振動ボールミルで10分間混合粉碎した。

【0049】(C)：難溶性薬物のみ。

【0050】〔溶解挙動測定〕上記(A)～(C)で得られた製剤を、攪拌下、37℃の水に大過剰に加えた場合の薬物の溶解挙動を経時的に測定した。溶解量は、0.45μmのミリポアフィルターを通過した溶液の紫外外部吸収スペクトルの二波長測定( $\lambda_1 = 330\text{nm}$ 、 $\lambda_2 = 450\text{nm}$ )より算出した。結果を図1～図9に示す。

【0051】〔考察〕図1～7より明らかなように、本発明の製剤はいずれも難溶性薬物単独に較べ遙かに優れた溶解挙動を示し、更に、溶媒を用いず3成分を混合した製剤に較べても優れた溶解挙動を示している。又、図8～9に示す通り、本発明の構成成分中の2成分から成る製剤では、顕著な溶解挙動の改善効果はみられなかった。上記結果は、本発明により溶解性の改善された固体分散体が生じていることを示唆するものである。

#### 【0052】実験例2

〔医薬品製剤の調製〕ニフェジピン(難溶性薬物)、HPMC(親水性高分子)、PEG6000(溶解性改善助剤)を用い、下記(A)～(D)の製法で医薬品製剤を調製した。

【0053】(A)：ニフェジピン(500mg)に、HPMC(2.5g)及びPEG6000(500mg)を加え、振動ボールミルで10分間混合粉碎した。次に、水(3ml)を加え、更に振動ボールミルで10分間混合粉碎した。得られた組成物を約70℃で6～7時間乾燥させ、水を留去した後、振動ボールミルで10分間粉碎した。(但し、PEG6000は、60～70℃で完全に溶解させて用いた。以下、同様)

(B)：ニフェジピン(500mg)に、HPMC(2.5g)及びPEG6000(500mg)を加え、振動ボールミルで10分間混合粉碎した。

【0054】(C)：ジクロロメタン/メタノール(200ml/60ml)混液に、PEG6000(1g)、HPMC(5g)及びニフェジピン(1g)を加え、溶解させた後、パルヴィス ミニ・スプレー GS 31[Pulvis Mini-Spray GS31](ヤマト科学(株)製)を用いて窒素ガス置換下、70℃にて溶媒を除去し固溶体を得た。

【0055】(D)：ニフェジピンのみ。

【0056】〔溶出試験〕上記(A)～(D)で得られた製剤の溶出試験を下記条件下、日局パドル法にて行った。結果を図10に示す。

【0057】溶出液：37℃水 900ml

回転数：50rpm

主薬量：5mg

測定波長： $\lambda_1 = 330\text{nm}$ 、 $\lambda_2 = 450\text{nm}$

〔考察〕図10より明らかなように、本発明の製剤は、スプレードライ法で得た製剤(C)よりも、速やかに溶出するという特徴も有している。

#### 【0058】

##### 【実施例】

##### 実施例1

ニフェジピン(1重量部)に、予め70～90℃において融解させたPEG6000(1重量部)を加えよく練合する。次に、HPMC(5重量部)を加え振動ボールミルで10分間粉碎する。更に、水(3重量部)を加え振動ボールミルで5分間粉碎を行う。50℃にて8時間乾燥した後、振動ボールミルで粉碎し、得られた粉碎末をゼラチンカプセルに充填することによりカプセル剤を得る。

##### 【0059】実施例2

インドメタシン(1重量部)に、PEG400(1重量部)及び大豆レシチン(1重量部)を加え、練合する。次に、HPMC(5重量部)を加え、振動ボールミルで15分間粉碎する。更に、水(3重量部)を加え20分間粉碎する。70℃にて6時間乾燥させた後、遠心ボールミルで粉碎する。

##### 【0060】実施例3

ニフェジピン(1重量部)に大豆レシチン(1重量部)を加え、よく練合する。次にHPMC(10重量部)を加え、遠心流動ボールミル(以下、CFミルと称する)にて20分間粉碎し、更に水(4重量部)及びエタノール(1重量部)を加え粉碎を行う。60℃で3時間減圧乾燥の後、0.5mmのスクリーンをつけたパワーミルで粉碎する。

##### 【0061】実施例4

ニフェジピン(1重量部)に、クエン酸トリエチル(1重量部)を加え、ボールミルで30分間粉碎する。それにHPMCAS(10重量部)、乳糖(20重量部)、エチルアルコール(1重量部)を加え、ボールミルで3時間粉碎を行う。減圧にて3時間乾燥する。

##### 【0062】実施例5

ニフェジピン(1重量部)に、グリセリン(1重量部)を加え、練合する。次に、メタアクリル酸コポリマーL(3重量部)を加え、遠心ボールミルで10分間粉碎する。更に、水(3重量部)を加え、遠心ボールミルで10分間粉碎する。60℃で6時間乾燥させた後、再び遠心ボールミルを用いて粉末化する。

##### 【0063】実施例6

ニフェジピン(1重量部)に、流動パラフィン(2重量部)を加え、練合する。次に、ポリビニルアルコール(5重量部)を加え、CFミルで5分間粉碎する。更に、水(2重量部)とエタノール(2重量部)を加え、CFミルで10分間粉碎する。押し出し造粒機を用いて成型させ、45℃で4時間減圧乾燥させた後、1mmの

スクリーンをつけたパワーミルで粉碎し、顆粒剤を得る。

【0064】実施例7

(3E, 4E)-3-ベンジリデン-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオン(1重量部)にPEG400(0.5重量部)を加え、よく練合する。次に、HPC(3重量部)を加え、振動ボールミルで15分間粉碎する。更に、水(3重量部)を加え、振動ボールミルで10分間粉碎する。60℃で6時間乾燥させた後、遠心ボールミルを用いて粉末化する。

【0065】尚、本発明の特徴及び態様は以下の通りである。

【0066】第1項：溶解性改善助剤が、多価アルコール、多価アルコールエーテル、多価アルコールエステル、二ないし三塩基酸エステル、レシチン、糖アルコール、脂肪族炭化水素、有機ケイ素化合物から選ばれる1種又は2種以上である本発明の製剤。

【0067】第2項：多価アルコールがプロピレングリコール又はグリセリン、多価アルコールエーテルがグリセリンエーテル又はエチレングリコールエーテル、多価アルコールエステルがトリアセチン、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、二ないし三塩基酸エステルがフタル酸エステル又はクエン酸エステル、糖アルコールがD-マンニトール又はD-ソルビトール、脂肪族炭化水素が流動パラフィン、有機ケイ素化合物がシリコンである第1項記載の製剤。

【0068】第3項：グリセリンエーテルがグリセリンモノエチルエーテル又はグリセリンジエチルエーテル、エチレングリコールエーテルがジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール又はセロソルブ、ソルビタン脂肪酸エステルがソルビタンモノオレエート、グリセリン脂肪酸エステルがグリセリンモノステアレート又はグリセリンジステアレート、ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート又はポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、フタル酸エステルがフタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジ2-ヘキシル、フタル酸オクチルデシル、フタル酸ジイソデシル又はフタル酸ジアリル、クエン酸エステルがクエン酸トリエチル又はクエン酸アセチルトリブチルである第2項記載の製剤。

【0069】第4項：溶解性改善助剤が、プロピレングリコール、グリセリン、エチレングリコールエーテル、

トリアセチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、フタル酸エステル、クエン酸エステル、レシチン、D-マンニトール、D-ソルビトール、流動パラフィン、シリコンから選ばれる1種又は2種以上である本発明の製剤。

【0070】第5項：エチレングリコールエーテルがジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール又はセロソルブ、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート又はポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、フタル酸エステルがフタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジ2-ヘキシル、フタル酸オクチルデシル、フタル酸ジイソデシル又はフタル酸ジアリル、クエン酸エステルがクエン酸トリエチル又はクエン酸アセチルトリブチルである第4項記載の製剤。

【0071】第6項：溶解性改善助剤が、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、トリアセチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、クエン酸トリエチル、レシチン、流動パラフィン、シリコンから選ばれる1種又は2種以上である本発明の製剤。

【0072】第7項：親水性高分子が、親水性炭水化物、親水性タンパク質、親水性天然高分子、親水性脂肪酸ポリエステル、親水性のエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーから選ばれる1種又は2種以上である第1～6項記載の製剤。

【0073】第8項：親水性炭水化物が親水性多糖類、親水性多糖類エーテル、親水性多糖類エステル、親水性多糖類の金属塩又は親水性多糖類誘導体の金属塩である第7項記載の製剤。

【0074】第9項：親水性多糖類がデンプン、デキストリン、 $\alpha$ -シクロデキストリン、デキストラン、プルラン、アラビアゴム、トラガント又はカンテン、親水性多糖類エーテルがアルキル化セルロース、ヒドロキシアリル化セルロース、ヒドロキシアリル化スターチ又はカルボキシアリル化セルロース、親水性多糖類エステルがセルロースエステル、ヒドロキシアリル化セルロースエステル又はアルギン酸プロピレングリコールエステル、親水性多糖類の金属塩又は親水性多糖類誘導体の金属塩がセルロースエーテルのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩又はアルギン酸のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩である第8項記載の製剤。

【0075】第10項：アルキル化セルロースがメチルセルロース、ヒドロキシアリル化セルロースがヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシアリル化スターチがヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシアリル化セルロースがカルボキシメチルセル

10

20

30

40

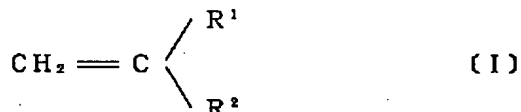
50

ロース又はカルボキシメチルエチルセルロース、セルロースエステルがセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシアシル化セルロースエステルがヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースエーテルのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩がカルボキシメチルセルロースナトリウム又はカルボキシメチルセルロースカルシウム、アルギン酸のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩がアルギン酸ナトリウム又はアルギン酸カルシウムである第9項記載の製剤。

【0076】第11項：親水性のエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーが、一般式【I】

【0077】

【化4】

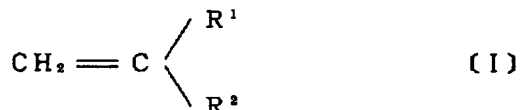


【0078】（但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は前記と同一意味を有する）で示されるエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーである第7～10項記載の製剤。

【0079】第12項：一般式【I】

【0080】

【化5】



【0081】（但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は前記と同一意味を有する）で示されるエチレン系不飽和モノマーが、アクリル酸、アクリル酸エステル、メタアクリル酸、メタアクリル酸エステル、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、ジエチルアミノ酢酸ビニル又はビニルアセタールである第11項記載の製剤。

【0082】第13項：親水性のエチレン系不飽和モノマーを構成成分とするポリマーが、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール又はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートである第7～10項記載の製剤。

【0083】第14項：親水性タンパク質がゼラチン又はカゼイン、親水性天然高分子がシェラック、親水性脂肪酸ポリエステルがステアリン酸ポリオキシルである第7～13項記載の製剤。

【0084】第15項：親水性高分子が、ヒドロキシアシル化セルロース；カルボキシアシル化セルロース；ヒドロキシアシル化セルロースエステル；セルロースエーテルのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩；アルギン酸のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土

類金属塩；ゼラチン；カゼイン；シェラック或いはアクリル酸、アクリル酸エステル、メタアクリル酸、メタアクリル酸エステル、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、ジエチルアミノ酢酸ビニル又はビニルアセタールから選ばれる1種又は2種以上を構成成分とするポリマーから選ばれる1種又は2種以上である第1～6項記載の製剤。

【0085】第16項：ヒドロキシアシル化セルロースが、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース；カルボキシアシル化セルロースが、カルボキシメチルセルロース又はカルボキシメチルエチルセルロース；ヒドロキシアシル化セルロースエステルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート；セルロースエーテルのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩が、カルボキシメチルセルロースナトリウム又はカルボキシメチルセルロースカルシウム；アルギン酸のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩が、アルギン酸ナトリウム又はアルギン酸カルシウム；アクリル酸、アクリル酸エステル、メタアクリル酸、メタアクリル酸エステル、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、ジエチルアミノ酢酸ビニル又はビニルアセタールから選ばれる1種又は2種以上を構成成分とするポリマーが、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール又はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートである第15項記載の製剤。

【0086】第17項：親水性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、カゼイン、シェラック、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる1種又は2種以上であり、溶解性改善助剤が、多価アルコール、多価アルコールエーテル、多価アルコールエステル、二ないし三塩基酸エステル、レシチン、少糖類、糖アルコール、脂肪族炭化水素、有機ケイ素化合物から選ばれる1種又は2種以上である本発明の製剤。

【0087】第18項：親水性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、カゼイン、シェラック、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる1種又は2種以

10

20

30

40

50

上である第1～6項記載の製剤。

【0088】第19項：親水性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、溶解性改善助剤が、多価アルコール、多価アルコールエーテル、多価アルコールエステル、二ないし三塩基酸エステル、レシチン、少糖類、糖アルコール、脂肪族炭化水素、有機ケイ素化合物から選ばれる1種又は2種以上である本発明の製剤。

【0089】第20項：親水性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである第1～6項記載の製剤。

【0090】第21項：水性溶媒が、水もしくは水と任意の割合で混和する有機溶媒またはそれらの混合物である第1～20項記載の製剤。

【0091】第22項：水性溶媒が、水もしくは水と水と任意の割合で混和する有機溶媒の混合物である第1～20項記載の製剤。

【0092】第23項：水性溶媒が、水である第1～20項記載の製剤。

【0093】第24項：難溶性薬物が、(3E, 4E)-3-ベンジリデン-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオンである第1～23項記載の製剤。

【0094】

【発明の効果】本発明の製剤は、難溶性薬物の溶解性が改善された医薬品製剤であり、ハロゲン化系有機溶媒を一切使用せず製造できる安全性の高い医薬品製剤である。又、簡便な操作で製造でき、幅広い難溶性薬物に適

応出来る製剤である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ニフェジピン/HPMC/PEG400からなる本発明の製剤と対象品との溶解挙動の比較を示す。

【図2】 ニフェジピン/HPMC/プロピレングリコールからなる本発明の製剤と対象品との溶解挙動の比較を示す。

【図3】 ニフェジピン/HPMC/ポリソルベート60からなる本発明の製剤と対象品との溶解挙動の比較を示す。

【図4】 ニフェジピン/HPMC/大豆レシチンからなる本発明の製剤と対象品との溶解挙動の比較を示す。

【図5】 ニフェジピン/HPMC/乳糖からなる本発明の製剤と対象品との溶解挙動の比較を示す。

【図6】 ニフェジピン/HPMC/流動パラフィンからなる本発明の製剤と対象品との溶解挙動の比較を示す。

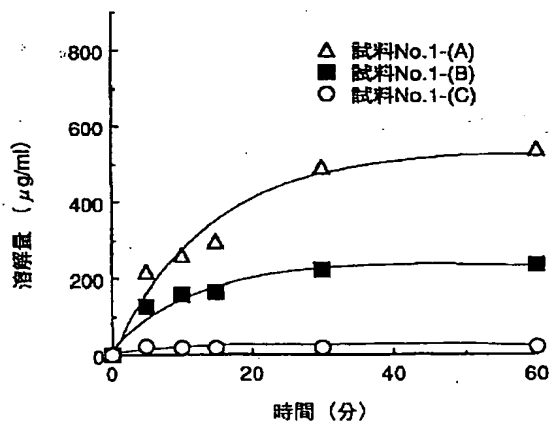
【図7】 ニフェジピン/HPMC/シリコンからなる本発明の製剤と対象品との溶解挙動の比較を示す。

【図8】 ニフェジピン/HPMCからなる製剤の溶解挙動を示す。

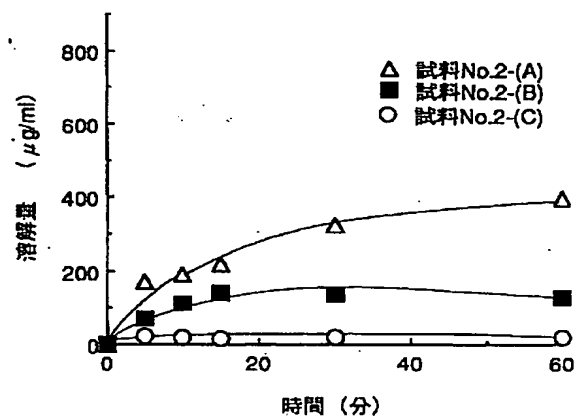
【図9】 ニフェジピン/乳糖からなる製剤の溶解挙動を示す。

【図10】 ニフェジピン/HPMC/PEG6000からなる本発明の製剤と対象品との溶出速度の比較を示す。

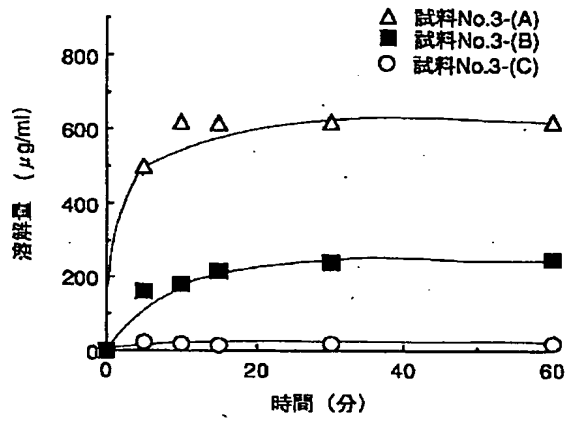
【図1】



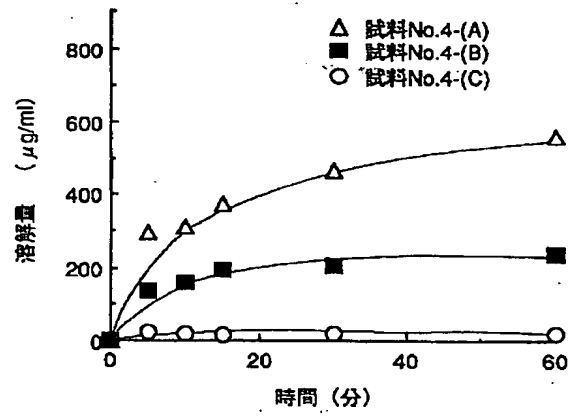
【図2】



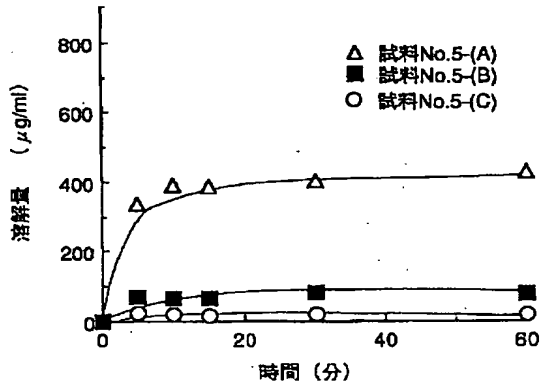
【図3】



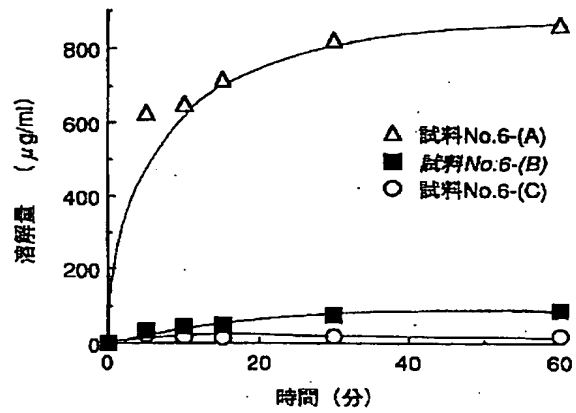
【図4】



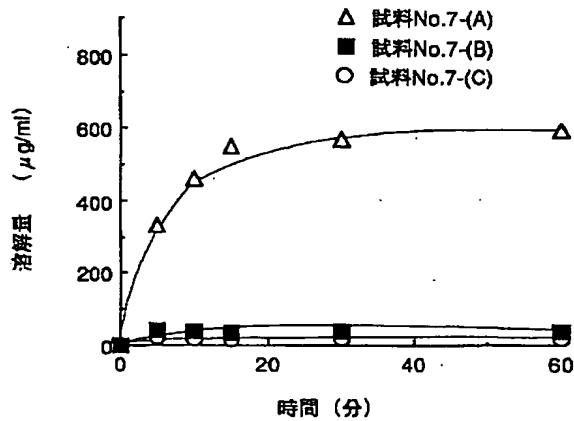
【図5】



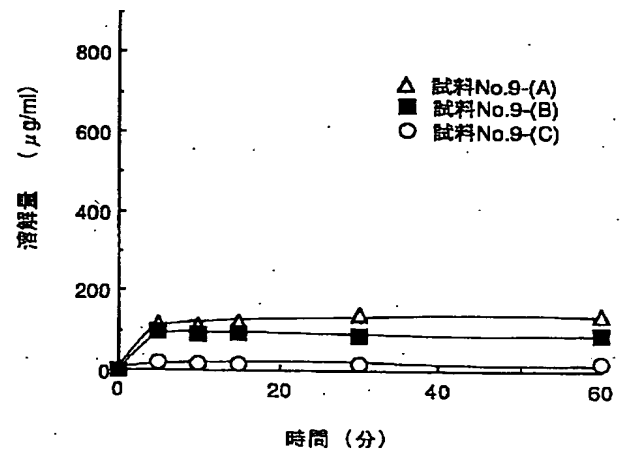
【図6】



【図7】

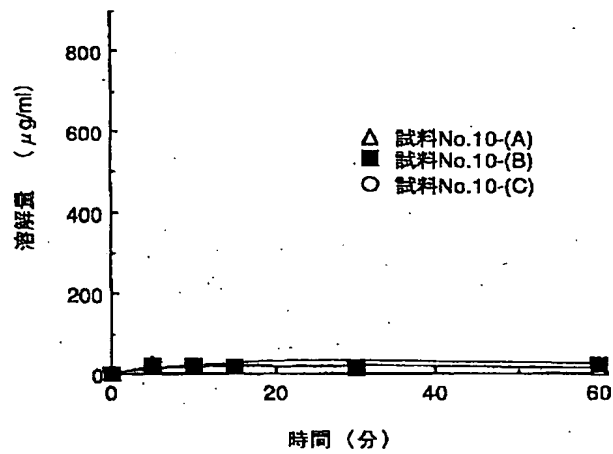


【図8】

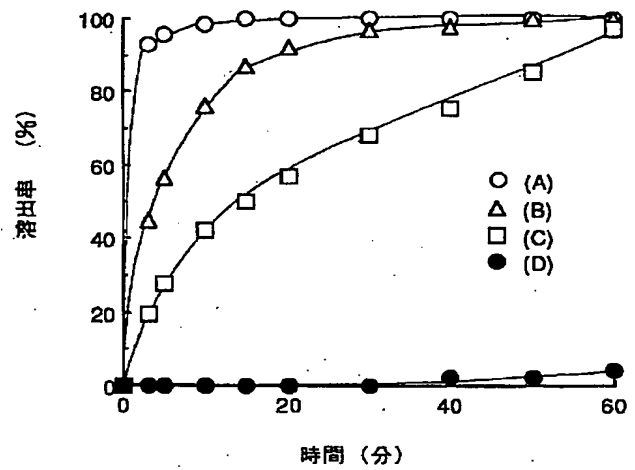




【図9】



【図10】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 6 1 K 47/10  
47/32  
47/38

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

G

B

B